

A30

**LONG PERIOD SUSTAINED RELEASE TYPE MICRO CAPSULE**

**Patent number:** JP4321622  
**Publication date:** 1992-11-11  
**Inventor:** OKADA HIROAKI; INOUE YAYOI; OGAWA TAIRYO  
**Applicant:** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD  
**Classification:**  
- international: A61K9/52; A61K9/58; A61K37/02; A61K37/24;  
A61K37/43; A61K37/48; A61K37/66  
- european:  
**Application number:** JP19910032302 19910131  
**Priority number(s):** JP19910032302 19910131; JP19900033133 19900213;  
JP19910008896 19910129

**Abstract of JP4321622**

**PURPOSE:**To provide a long period sustained release type micro capsule containing a physiologically active polypeptide. **CONSTITUTION:**A micro capsule is produced by micro-capsuling a W/O emulsion prepared from an inner aqueous phase solution containing a physiologically active polypeptide in an amount of approximately 30-80wt.% and an oily phase solution containing a copolymer or homopolymer of lactic acid/glycolic acid having a lactic acid/glycolic acid ratio of 80/20 to 100/0 and having a mol.wt. of 7000-30000. The micro capsule permits the zero order release of the polypeptide over two months or longer.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-321622

(43) 公開日 平成4年(1992)11月11日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/58	A	7329-4C		
9/52	A	7329-4C		
37/02		8314-4C		
// A 6 1 K 37/24		8314-4C		
37/43		8314-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-32302	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町4丁目1番1号
(22) 出願日	平成3年(1991)1月31日	(72) 発明者	岡田 弘晃 大阪府吹田市山田南44番11-704号
(31) 優先権主張番号	特願平2-33133	(72) 発明者	井上 弥生 京都府京都市西京区桂上豆田町4番地の7
(32) 優先日	平2(1990)2月13日	(72) 発明者	小川 泰亮 京都府乙訓郡大山崎町字大山崎小字谷田77番地の42
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 岩田 弘 (外4名)
(31) 優先権主張番号	特願平3-8896		
(32) 優先日	平3(1991)1月29日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 長期徐放型マイクロカプセル

(57) 【要約】

【目的】 生理活性ポリペプチドを含有する長期徐放型マイクロカプセルを提供する。

【構成】 生理活性ペプチドを約30～80重量%含有してなる内水相液と、乳酸／グリコール酸の組成比が80／20～100／0で分子量が7,000～30,000であるコポリマーないしホモポリマーを含有してなる油相液から調製されたW／Oエマルジョンをマイクロカプセル化する。

【効果】 上記マイクロカプセルは2ヶ月以上にわたってポリペプチドをゼロ次放出することが可能である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 生理活性ポリペプチドを約20～70重量%含有してなる内水相液と、乳酸／グリコール酸の組成比が80／20～100／0で重量平均分子量が7,000～30,000であるコポリマーないしホモポリマーを放出制御物質として含有してなる油相液とから調製されたW／Oエマルジョンをマイクロカプセル化して調製される、2カ月以上にわたってポリペプチドをゼロ次放出する長期徐放型マイクロカプセル。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は生理活性ペプチドを含有する長期徐放型マイクロカプセルに関する。

## 【0002】

【従来の技術】 一般に、マイクロカプセルの放出性を制御する目的として、旧来から行われていた方法は、加水分解速度を変化させる方法(Biomaterials Vol. 5、237-240(1984年))、および水溶性化合物をマイクロカプセルのマトリックス中に添加して、薬物放出の水路を作る方法などがあるが、前者は長期放出性を短縮することにつながるし、後者では初期バーストのみを増加させ、0次に近い連続した放出性は期待できないことがある(Chem. Pharm. Bull. Vol. 36(4)1502-1507(1988年))。また、後者の場合、初期薬物血中濃度の増加に伴う副作用の発現が危惧される。さらに、PLGAの乳酸／グリコール酸の重合比率を減少させて、この放出停止期を改良する方法(特開昭57-150609)があるが、これは重合物の分解速度を高める方法で、当然のことながら放出の持続期間が低下し、長期間の連続的放出には限界がある。

【0003】 長期間の投与を必要とする薬物については、種々の剤型が提唱されている。中でも、特開昭57-118512号公報には、鉱物油、植物油などのコアセルベーション剤を用いた相分離法によるマイクロカプセル化が開示されている。特開昭60-100516号公報、特開昭62-201816号公報および特開昭63-41416号公報には、水中乾燥法によるマイクロカプセルの調製法が開示されており、これらの方法によると、マイクロカプセル中に薬物を効率よく取り込ませることができ初期放出の少ない良好なマイクロカプセルが得られるとされている。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 マイクロカプセル剤として薬物を生体に投与する場合、生体本来の機能との相互作用に依存する要素が高いマイクロカプセル剤に対する要望は多面的であり、またこと医薬品に関するものである。これら多面的な要件をできるだけ満足しうるマイクロカプセルの提供が求められている。分解型高分子重合物を用いた水溶性薬物のマイクロカプセルについてはすでにいくつもの報告があるが、水溶性薬物、特に

比較的高い生理活性ペプチドにおいては、封入された薬物は高分子重合物中の拡散が低いため、重合物の分解、膨潤が進行するまで、初期に放出されない期間が生じたり、また逆にその調製方法によっては初期の大きなバーストを避けることが出来ず、医薬品としての実用上の困難を生じる場合が多い。特に、長期間徐放型製剤においては、安全でより確実な効果を得るために、より確実性の高い定常的な薬物の放出が重要な課題であるがこれらの要件を十分満足するマイクロカプセルは知られていない。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】 このような事情に鑑み、本発明者らは、生理活性ペプチドの長期間にわたる徐放性製剤を開発する目的で、鋭意研究を行った結果、特定分子量範囲のポリ乳酸、あるいは乳酸／グリコール酸比率が100／0～80／20の乳酸－グリコール酸を適宜選択すること、また特定濃度の生理活性ペプチドを含有する内水相液とするW／Oエマルジョンを用いることによってマイクロカプセル化すると、より長期間の連続的な優れた放出性を有するマイクロカプセルを得ることができることを見だし、これに基づいてさらに研究した結果、本発明を完成した。すなわち本発明は、生理活性ポリペプチドを約20～70重量%含有する内水相液と、乳酸／グリコール酸の組成比が80／20～100／0で重量平均分子量が7,000～30,000であるコポリマーないしホモポリマーを放出制御物質として含有してなる油相液でW／Oエマルジョンを調製後、これをマイクロカプセル化工程に付して調製される、2カ月以上にわたってポリペプチドをゼロ次放出する長期徐放型マイクロカプセルを提供するものである。

【0006】 本発明で用いられる生理活性ペプチドとしては、2個以上のアミノ酸残基によって構成されるもので、分子量約200～100,000のものがあげられる。該ペプチドの具体例としては、たとえば黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)およびその類縁物質が挙げられ、このような類縁物質としてはたとえばLH-RH活性を有するポリペプチド[米国特許第3,853,837号、同第4,008,209号、同第3,972,859号、同第4,234,571号、英国特許第1,423,083号、プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.)第78巻、第6509～6512頁(1981年)参照]、あるいはLH-RH拮抗物質(米国特許第4,086,219号、同第4,124,577号、同第4,253,997号、同第4,317,815号参照)が例示される。さらに、本発明において対象とする生理活性ポリペプチドとしては、プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、メラノサイト刺激ホルモン(MSH)、甲状腺ホルモン放出ホルモン(TRH)その塩およびその誘導体(特開昭50-121273号、特開

昭52-116465号公報参照)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、黄体形成ホルモン(LH)、卵巣刺激ホルモン(FSH)、パソプレシン、パソプレシン誘導体(デスマプレシンなど)、オキシトシン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン(PTH)およびその誘導体(特開昭62-28799号公報参照)、グルカゴン、ガストリン、パソアクティブインテスチナルペプチド(VIP)、リボコルチン、パソコルチン、心房性ナトリウム利尿ホルモン(ANP)、エンドセリン、セクレチン、バンクレオザイミン、コレシストキニン、アンジオテンシン、ヒト胎盤ラクトゲン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(HCG)、エンケファリン、エンケファリン誘導体[米国特許第4,382,923号、ヨーロッパ特許出願公開第31567号公報参照]、エンドルフィン、キョウトルフィン、インスリン、ソマトスタチン、ソマトスタチン誘導体(米国特許第4,087,390号、同第4,093,574号、同第4,100,117号、同第4,253,998号参照)、成長ホルモン、および各種細胞増殖・分化因子[たとえばインスリン様増殖因子(IGF)、上皮増殖因子(EGF)、繊維芽細胞増殖因子(FGF)、血小板由来増殖因子(PDGF)、神経成長因子(NGF)、肝細胞増殖因子(HGF)、トランスフォーム増殖因子(TGF- $\beta$ )、骨誘導因子(BMF)、血管新生因子、血管新生阻害因子、フィブロネクチン、ラミニンなど]、インターフェロン( $\alpha$ 型、 $\beta$ 型、 $\gamma$ 型)、インターロイキン(I、II、III、IV、V、VI、VII)、タフトシン、サイモポイエチン、サイモシン、サイモスチムリン、胸腺液性因子(THF)、血中胸腺因子(FTS)、およびその誘導体(米国特許第4,229,438号参照)、およびその他の胸腺因子[プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.)第78巻、第1162~1166頁(1981年)参照]、腫瘍壊死因子(TNF)、コロニー形成刺激因子(CSF)、モチリン、エリスロポイエチン(EPo)、デノルフィン、ボムベシン、ニューロテンシン、セルレイン、ブラディキニン、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、組織性プラスミノゲン活性因子(t-P A)、およびその誘導体("Therapeutic Peptides and Proteins", Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 69-74頁、1989年参照)、ストレプトキナーゼ、アスバラキナーゼ、カリクレイン、サブスタンス P、血液凝固因子の第VIII因子、第IX因子、塩化リゾチーム、ポリミキシンB、コリスチン、グラミジシン、バシドラシンなどが挙げられる。とりわけ生理活性ポリペプチドとしては、水溶性で分子量1,000以上のLH RH類似物質(例、(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-ProNH<sub>2</sub>で表わされるIAP-144、(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Trp-Leu-Arg-Pro-GlyNH<sub>2</sub>で表わされるLH-RHアンタゴニストなど)のマイクロカプセルにおいて有利に長期間の連続的な徐放

性が得られる。

【0007】これらの生理活性ペプチドの使用量は、その種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などによって大きく異なるが、マイクロカプセルの投与量として約0.01mgないし5g、より好ましくは0.1mgないし2gから選ばれ、マイクロカプセル中の濃度としては、薬物の物理化学的性質によるが約0.01%ないし約50%(W/W)、より好ましくは0.1%ないし30%(W/W)から選ばれる。

【0008】マイクロカプセルを調製する際の内水相液中の薬物濃度としては水溶性などの物理化学的性質によるが、約20%ないし70%(W/W)から選ばれるが、好ましくは25~65%(W/W)、より好ましくは35~60%(W/W)である。このように、内水相液中の薬物濃度を特定範囲にすることも、本発明の特徴の一つである。

【0009】放出制御物質として用いる高分子重合物としては、分子内に酸性残基を有し、水に難溶または不溶で、生体適合性のある乳酸/グリコール酸のコポリマーないしホモポリマーが挙げられ、これらの組成比は必要とする徐放期間などの目的に応じて100/0~80/20、好ましくは100/0~90/10の範囲で選択することにより適宜用いることができる。とりわけ、乳酸/グリコール酸が100/0のホモポリマーが好ましく用いられる。乳酸としてはL-、D-およびDL-体を用いることができ、とりわけDL-乳酸のモノマーまたはオリゴマーを重合させて得られるコポリマーまたはホモポリマーが有利に利用される。DL-乳酸/グリコール酸からなるコポリマーないしホモポリマーは、例えば無触媒下重合して得られる実質的に触媒を含まないポリマーが有利に使用される(特開昭61-285215号公報参照)。またポリマーの分散度(重量平均分子量と数平均分子量の比)が1.5~3.0、とりわけ1.5~2.5のものが好ましい。なお、本明細書でいう重量平均分子量および分散度は、ゲル浸透クロマトグラフィーで測定された値を意味する。

【0010】本発明のマイクロカプセルの連続的な徐放期間の長さには及ぼす要因の一つとしてはポリマーの分子量および乳酸/グリコール酸の組成比が大きく影響し、例えば3カ月以上の連続的な0次放出を示すマイクロカプセルを製造する場合、乳酸/グリコール酸の組成比が100/0の場合はポリマーの分子量が7,000~25,000、90/10の場合は分子量が7,000~30,000または80/20の場合は分子量が12,000~30,000のものが有利に使用できる。マイクロカプセル調製の際の油層中の高分子重合物の濃度は、約0.5ないし90%(W/W)、さらに好ましくは約2ないし60%(W/W)から選ばれる。

【0011】上記高分子重合物を含む溶液(油相)は、高分子重合物を有機溶媒中に溶解したものが用いられる。

該溶媒としては、沸点が約120℃以下で、かつ水と混和しない性質のもので、高分子重合物を溶解するものであればよく、たとえばハロゲン化アルカン(例、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、ジクロロメタン、トリクロロエタン、四塩化炭素など)、酢酸エチル、エチルエーテル、ベンゼン、トルエンなどが挙げられ、これらは2種以上混合して用いてもよい。

【0012】本発明のマイクロカプセルにおいては封入する薬物それ自身が薬物保持物質として働き、初期放出の少ない良好なマイクロカプセルが調製できるので、薬物保持物質を特に添加する必要はないが、場合によっては添加してもよい。ここで、薬物保持物質としては、温度やイオンの添加によって内水相の粘度が増大したり、固化したりする化合物、あるいは陽電荷を有する塩基性の残基を持つ物質で、高分子重合体と相互作用を持ちW/Oエマルションの粘度を増大する化合物をいう。該薬物保持物質の例としては、ゼラチン、寒天、アルギン酸、ポリビニールアルコールあるいはアルギニン、リジンなどの塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸を含むポリペプチド、N-メチルグルカミンなどの有機塩基、および天然あるいは合成の塩基性高分子が挙げられる。これらの化合物は、1種類でもよく、また2種以上を混合しても使用され、その使用する量は化合物の種類によって異なるが、内水相中の濃度が約0.05%ないし90%(W/W)となる量、さらに好ましくは約0.1%ないし80%(W/W)となる量から選ばれる。

【0013】本発明の徐放型マイクロカプセルは、例えば以下のような方法によって製造される。まず、水に生理活性ペプチドを前記の濃度になる量溶解し、これに必要であれば前記のゼラチン、あるいは塩基性アミノ酸などの薬物保持物質を前記の濃度になる量加えて溶解もしくは懸濁し、内水相液とする。これらの内水相液中には、生理活性ペプチドの安定性、溶解性を保つためのpH調整剤として、炭酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、リン酸、塩酸、水酸化ナトリウム、アルギニン、リジンおよびそれらの塩などを添加してもよい。また、さらに生理活性ペプチドの安定化剤として、アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウム、ポリエチレングリコールなどのポリオール化合物などを、あるいは保存剤

【0014】このようにして得られた内水相液を、高分子重合物を含む溶液(油相)に加え、ついで乳化操作を行い、W/O型乳化物をつくる。該乳化操作は、公知の分散法が用いられ、たとえば、断続振とう法、プロペラ型攪はん機あるいはタービン型攪はん機などのミキサーによる方法、コロイドミル法、ホモジナイザー法、超音

波照射法などが挙げられる。

【0015】ついで、このようにして調製されたW/O型エマルションをマイクロカプセル化工程に付するが、該工程としては水中乾燥法あるいは相分離法が適用できる。水中乾燥法によりマイクロカプセルを製する場合、該W/Oエマルションをさらに第3相目の水相に加え、W/O/W型の3相エマルションを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロカプセルを調製する。

【0016】上記外相の水相中に乳化剤を加えてもよく、その例としては、一般に安定なO/W型エマルションを形成するものであればいずれでもよいが、たとえば、アニオン界面活性剤(オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、非イオン性界面活性剤(ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル[Tween 80、Tween 60、アトラスパウダー社]、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体[HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ]など)、あるいはポリビニールピロリドン、ポリビニールアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられ、これらの中の1種類か、いくつかを組み合わせて使用してもよい。使用の際の濃度は、約0.01%から20%の範囲から適宜選択でき、より好ましくは約0.05%から10%の範囲で用いられる。

【0017】油相の溶媒の蒸発には、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、プロペラ型攪はん機、あるいはマグネチックスターラーなどで攪はんしながら徐々に減圧して行いか、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら行う。この場合、高分子重合物の固化がある程度進行した時点で、溶媒の脱着をより完全にする目的で、W/O/W型エマルションを徐々に加温して行くと所要時間を短縮することができる。

【0018】このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離あるいは濾過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している遊離の生理活性ペプチド、薬物保持物質、乳化剤などを、蒸留水で数回繰り返し洗浄した後、再び、蒸留水などに分散して凍結乾燥する。必要であれば加温し、減圧下でマイクロカプセル中の水分および有機溶媒の脱離をより完全に行う。

【0019】相分離法によりマイクロカプセルを製する場合は、該W/Oエマルションに攪はん下、コアセルベーション剤を徐々に加え、高分子重合物を析出、固化させる。コアセルベーション剤としては、高分子重合物の溶剤に混和する高分子系、鉱物油系または、植物油系の化合物で、カプセル化用重合体を溶解しないものであればよく、例えば、シリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナツ油、アマニ油、鉱物油、n-ヘキサン、n-ヘプタンなどが挙げられる。これらは2種以上混合して用いてもよい。

【0020】このようにして得られたマイクロカプセルは、濾過して分取した後、ヘプタン等により繰り返し洗浄し、コアセルベーション剤を除去する。さらに、水中乾燥法と同様の方法で遊離薬物の除去、溶媒の脱離を行う。洗浄中の粒子同志の凝集を防ぐために、凝集防止剤を加えてもよい。

【0021】本発明の長期徐放型マイクロカプセルは、上記水中乾燥法により製造することによって、とりわけ安定な連続的長期間の徐放性を得ることができる。

【0022】本発明のマイクロカプセルの投与のための製剤としては、注射剤、埋め込み剤、直腸、子宮などの経粘膜投与剤などが挙げられる。

【0023】上記で得られたマイクロカプセルは、必要であれば軽く粉碎した後、篩過して、大きすぎるマイクロカプセル部分を除去する。マイクロカプセルの粒子径は、平均径として約0.5~1000 $\mu$ mの範囲が挙げられ、より好ましくは約2~500 $\mu$ mの範囲にあることが望まれる。懸濁注射剤として使用する場合には、その分散性、通針性を満足させる範囲であればよく、たとえば、約2ないし100 $\mu$ mの範囲にあることが望ましい。

【0024】また、特に本発明のW/O/W型エマルジョンを経た水中乾燥法によって製造されたマイクロカプセルは、製造工程中でマイクロカプセル同志の凝集が少なく、任意の粒子径の、球形状のよく整ったマイクロカプセルを得ることができること、また、油相中の溶媒の除去工程の制御が容易で、それによって、薬物放出速度を左右するマイクロカプセルの表面構造を調節することができることなど多くの長所を有している。

【0025】本発明の方法によって製造されたマイクロカプセルは、そのまま筋肉内、皮下、血管、臓器、あるいは関節腔、腫瘍などの病巣に容易に注射剤および埋め込み剤として投与することができる。また、その他種々の製剤に成形して投与することもでき、そのような製剤を製造する際の原料物質としても使用され得る。たとえば、本発明のマイクロカプセルを注射剤とするには、本発明のマイクロカプセルを分散剤(例、Tween 80、HCO-60、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど)、保存剤(例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖など)などと共に水性懸濁剤とするかゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤とし、実際に使用できる徐放性注射剤とする。さらに、上記のマイクロカプセルからなる徐放性注射剤は、懸濁剤として、上記の組成以外に、賦形剤(たとえば、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、ブドウ糖など)を加えて、再分散した後、凍結乾燥もしくは噴霧乾燥して固型化し、使用時に、注射用蒸留水あるいは適当な分散媒を加えると、より安定した徐放性注射剤が得られる。

【0026】本発明の徐放性製剤の投与量は、主薬である生理活性ペプチドの種類と含量、剤形、薬物放出の持続時間、投与対象動物[例、温血哺乳動物(例、マウス、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒト)]、投与目的により種々異なるが、該主薬の有効量であればよい。たとえば、上記温血哺乳動物に1回あたり投与量として、マイクロカプセルの重量が好ましくは約0.1mgないし100mg/kg体重、より好ましくは約0.2mgないし50mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。このようにして、通常の一投与量より多い有効量の生理活性ペプチドおよび生体適合性のある高分子重合体よりなり、長期間にわたって薬物を持続的に放出可能なマイクロカプセルとして調製された医薬品組成物が得られる。

【0027】本発明により製造された徐放性製剤は、たとえば次の特徴を有する。

(1) 種々の投与剤形で生理活性ペプチドの長期にわたるより連続的な良好な徐放性が得られ、特に注射剤においては期待される治療を行うのに、長期間投与が必要な場合、毎日投与するかわりに、3ヶ月間に一回、あるいは6ヶ月に一回の注射で、所望の薬理効果が安定して得られ、従来の徐放性製剤に比較して、より長期にわたる徐放性が得られる。

(2) 生体内分離型高分子重合体を用い注射剤として投与する場合、一般の懸濁注射剤と全く同様に容易に皮下、筋肉内、臓器および病巣に投与でき、埋め込み時の外科手術がいっさい不用で、また、薬物を放出した後の基剤についても手術による取り出しを必要としない。

【0028】

【作用および実施例】以下に参考例および実施例を挙げ、本発明をさらに具体的に説明する。

【0029】参考例1

温度計、コンデンサー、空素導入管を備えた四頸フラスコに85%DL-乳酸水溶液160gを取り、反応液中に空素導入管を開口し、空素気流下、内温、内圧をそれぞれ105℃、350mmHgから150℃、30mmHgまで6時間かけて減圧加熱を行い、留出水を除去した。さらに3~5mmHg、175℃で90時間減圧加熱を行った後、室温まで冷却して、ほとんど無色の塊状重合体98gを得た。この重合体をテトラヒドロフランに溶解し、市販の標準分子量ポリスチレンを用いてゲル浸透クロマトグラフィーにより重量平均分子量および分散度を求めたところ、それぞれ17,200および1.89であった。

【0030】実施例1

TAP-144 400mgを0.5mlの蒸留水に溶解し水相液とし、ポリ-DL-乳酸[ Lot. 870818; 重量平均分子量18000(マイクロカプセル Lot. 244、245)および Lot. 880622; 重量平均分子量18200、分散度1.76(マイクロカプセル Lot.

248)] 4gをジクロロメタン7.5mlに溶解した液に加え、小型ホモジナイザー(ポリトロン キネマチカ社製、スイス)で約60秒間混合し、W/O型エマルジョンを得た。このエマルジョンを15℃に冷却して、あらかじめ15℃に冷却した0.25%ポリビニルアルコール(PVA)水溶液1000ml中に注入し小型ホモジナイザーを使用してW/O/W型エマルジョンとした。この後、W/O/W型エマルジョン液を撪はんしながらジクロロメタンの揮散によって内部のW/O型エマルジョンを固化させた後、遠心分離機で捕集した。これを再び蒸留水に分散し、さらに遠心分離を行い遊離した薬物および

\*び分散剤などを洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは凍結乾燥によって脱溶媒および脱水をより完全とした後、粉末として得られた。上記の方法で得られたマイクロカプセル(Lot. 244、245、248)は9%の薬物仕込の処方であったが、その封入率はいずれも100%以上であった。

【0031】これらの得られたマイクロカプセルをラット(n=5)皮下に投与し、経時的に皮下に残存するTAP-144を定量し、in vivoの薬物放出性を測定した。結果を表1に示す。

【表1】 in vivo 放出性

Lot	皮下残存薬物量(%)				
	1日	2週	4週	8週	14週
244	102.2	89.0	70.2	44.0	9.5
245	105.9	82.4	69.4	52.1	9.8
248	104.1	75.4	72.8	43.7	11.6

これらのマイクロカプセルは初期のバーストがなく、14週すなわち3ヶ月以上にわたって、ほぼ再現性良く、連続的にTAP-144を放出しているのが示唆された。

#### 【0032】実施例2

実施例1と同様にTAP-144 400mgを0.5mlの蒸留水に溶解し水相液とし、重量平均分子量8400のポリ-DL-乳酸(Lot. 870304、マイクロカプセル Lot. 312)4gをジクロロメタン5mlに溶解した液を油相として、上記と同様にして、W/O型エマルジョンとした。このエマルジョンを13℃に冷却し、あらかじめ15℃にした0.25%ポリビニルアルコール(PVA)水溶液1000ml中に注入し、上記と同様にしてW/O/W型エマルジョンをより経てマイクロカプセルを調製した。薬物の封入率は109%であった。さらに同様に、TAP-144 550mgを1mlの蒸留水に溶解し、これを3種類の重量平均分子量のポリ-DL-※

20※乳酸(Lot. 890717;分子量:14100;分散度2.00、マイクロカプセルLot. 402; Lot. 890720;分子量:17200;分散度1.89、マイクロカプセル Lot. 405; Lot. 890721;分子量:17500;分散度1.87、マイクロカプセル Lot. 406)4gをそれぞれジクロロメタン7.5mlに溶解した溶液に加え、同様にしてW/O型エマルジョンを得た。このそれぞれのエマルジョンをあらかじめ15℃(前者)および18℃(後2者)にした0.25%ポリビニルアルコール(PVA)水溶液1000ml中に注入し、以下、同様にしてマイクロカプセルを得た。薬物の封入率はそれぞれ、101%、113%、103%と良好であった。

【0033】上記のそれぞれのマイクロカプセルのin vivoの薬物放出性を実施例1と同様にして測定した。その結果を表2に示す。

【表2】

Lot	n	皮下残存率(%)					
		1日	1週	2週	8週	12週	14週
312	5	86.3	82.2	41.2	9.8	—	—
402	3	98.0	78.2	64.9	38.4	20.0	—
405	5	88.8	79.4	52.2	33.8	—	21.3
406	5	85.5	86.2	56.7	38.8	—	23.1

薬物の放出は小さな初期放出の後、いずれも少なくとも2ヶ月以上にわたる連続的な長期放出性を示し、放出期間は使用した高分子重合物の加水分解速度に依存していた。

#### 【0034】実施例3

TAP-144 400mgを0.5mlの蒸留水に溶解しこれを水相液とし、DL-乳酸/グリコール酸の比率が90/10のポリ乳酸-グリコール酸 [Lot. 870320 (重量平均分子量:19000)、マイクロカプセル Lot. 315; Lot. 891020 (重量平均分子量:13

11

800)、マイクロカプセル Lot. 410] 4gをジクロロメタン7.5mlに溶解した液を油相として実施例1と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル Lot. 410ではTAP-144550mgを蒸留水1mlに溶解したものを内水相液とし、W/Oエマルジョンおよび外水相の温度は、15および18℃とした。この方法で得られたこれらのマイクロカプセル中の薬物封入率は\*

12

\*106および100%であった。

【0035】これらのマイクロカプセルを前記同様の方法でラット皮下に投与し、そのinvivo 放出性を評価した結果、表3に示すように2ヶ月以上の連続した長期間徐放性マイクロカプセルが得られていることを示唆している。

【表3】 in vivo 放出性 (n=5)

Lot	皮下残存率 (%)						
	1日	1週	2週	4週	6週	8週	10週
315	77.4	76.0	59.2	51.6	41.1	25.8	—
410	93.5	88.3	64.1	52.5	33.1	32.7	15.4

#### 【0036】実施例4

TRH(遊離体)280mgを0.25mlの蒸留水に溶解しこれを水相液とし、実施例2の重量平均分子量17200(分散度1.89)のポリ-DL-乳酸(Lot. 890720)4gをジクロロメタン6mlに溶解した液を油相液とし、W/Oエマルジョン、外水相液の温度15℃とし※

※で実施例1と同様にしてマイクロカプセルを得た。この方法で得られたマイクロカプセル(R103)の薬物封入率は85.8%であった。

【0037】得られたマイクロカプセルの薬物放出速度は表4に示すとおり約3ヶ月にわたって連続的な長期放出性を示した。

【表4】

Lot	皮下残存率 (%)				
	1日	2週	4週	8週	12週
R103	98.3	80.0	61.8	30.6	6.7

2カ月以上の長期間に渡って生理活性ペプチドを放出する。

#### 【0038】

【発明の効果】本発明のマイクロカプセルは、連続的に

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>5</sup>

A61K 37/48  
37/66

識別記号

庁内整理番号

8314-4C  
Z 8317-4C

F I

技術表示箇所